

REC'D 02 SEP 2003

WIPO PCT



EPO3 / 08514

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 40 026.1

Anmeldetag: 27. August 2002

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Monoalkylaminoketonen

IPC: C 07 B, C 07 C, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 08. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung**

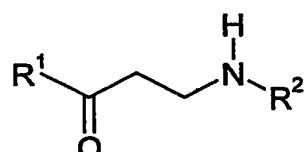
64271 Darmstadt

**Verfahren zur Herstellung von
Monoalkylaminoketonen**

Verfahren zur Herstellung von Monoalkylaminoketonen

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Monoalkylaminoketonen der Formel I

5



I

10

worin

R¹ einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R³ und/oder R⁴ substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest,

R² Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

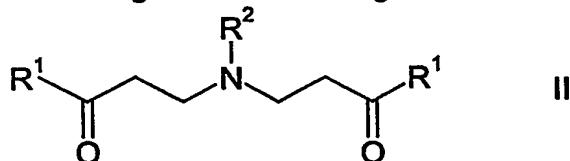
15

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder COOR², F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, N(R²)₂ oder NHCOR₂

bedeuten,

20

durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II



II

25

worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in Gegenwart eines Alkylamins der Formel R²NH₂ worin R² die oben angegebene Bedeutung aufweist.

30

Die Verbindungen der Formel II werden vorzugsweise als Säureadditionssalze eingesetzt, wobei sich insbesondere die Säureadditionssalze starker Säuren wie z.B. Halogenwasserstoffsäure, Methyl-, p-Toluol- oder Benzolsulfonsäure, Perchlor-, Schwefel- oder Phosphorsäure eignen. Besonders bevorzugt sind die Hydrochloride der Verbindungen der Formel II. Bei Verwendung der Säureadditionssalze der

35

Verbindungen der Formel II werden die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I erhalten, aus denen die freien Basen durch Zusatz einer starken Base wie Alkalicarbonat oder –hydroxid freisetzen lässt.

5

Die Erfindung ermöglicht insbesondere die Synthese von Vorstufen optisch aktiver β -Monoalkylaminopropanole, welche sich als Ausgangsverbindungen in der Herstellung von Arzneimitteln, wie z.B. Antidepressiva, eignen.

10

Insbesondere eröffnet sie die Möglichkeit in einfacher Weise 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon zu erhalten, das zur Herstellung von (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol verwendet werden kann.

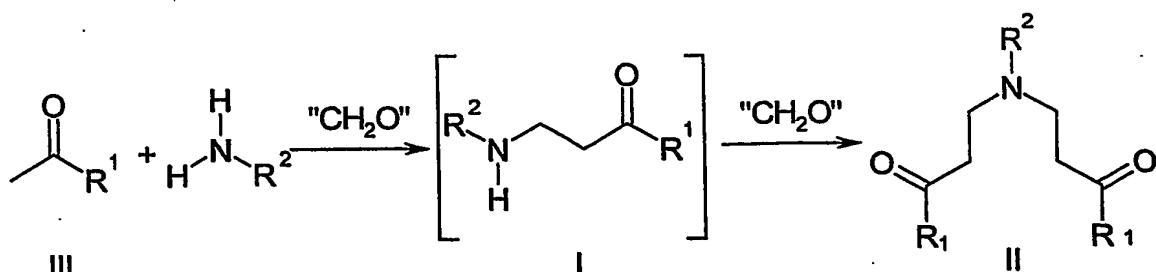
15

Ebenso läßt sich 3-Methylamino-1-phenyl-1-propanon erhalten, aus dem (S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol gewonnen werden kann. Diese propanole lassen sich insbesondere z.B. zu Fluoxetine, Tomoxetine und LY227942 weiterverarbeiten (W. J. Wheeler, F. Kuo, J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36, 213-223).

20

Generell erweist sich die Synthese sekundärer Aminoketone der Formel I unter den Bedingungen einer Mannich-Reaktion (C. Mannich, G. Heilner, Chem. Ber. 1922, 55, 362-365) aus Verbindungen der Formel III und einem Alkylamin der Formel R^2NH_2 in Gegenwart einer Formaldehydquelle wie Paraformaldehyd, Acetale des Formaldehyds, wie z.B. Methyl- oder Ethylacetale oder Trioxan als schwierig, da das primär entstehende sekundäre Aminoketon der Formel I unmittelbar als Edukt für eine sich anschließende zweite Aminomethylierung dient, wobei als Hauptprodukt die Verbindung der Formel II erhalten wird:

35



Insbesondere gilt das für die Umsetzung von Acetylthiophen IIIa mit Methylammoniumchlorid in Anwesenheit von Paraformaldehyd, die ausschließlich das Dimere IIa und nicht das gewünschte Monomere Ia liefert (F. F. Blicke, J. H. Burckhalter, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 451-454):

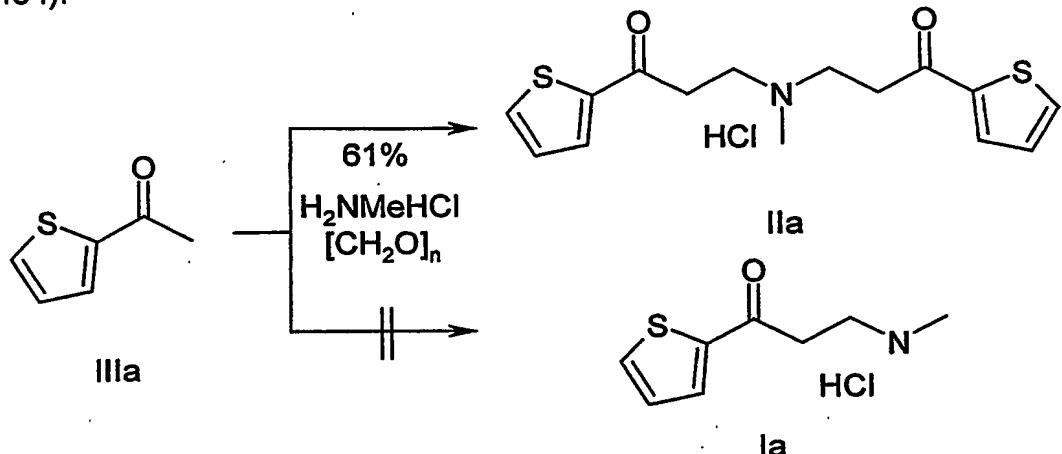
5

10

15

20

25



Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren für die Verbindungen der Formel I oder deren Salze und insbesondere für die Verbindung Ia oder deren Salze zu finden, die insbesondere als Zwischenprodukte bei der Synthese von Arzneimitteln verwendet werden können, das die oben genannten Nachteile nicht aufweist.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, die wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln darstellen, insbesondere von solchen, die beispielsweise Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen, durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II oder deren Salze, insbesondere von Verbindungen der Formel IIa oder deren Salze, in Gegenwart eines Alkylamins der Formel R^2NH_2 erhalten werden können.

30

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 die bei den Formeln I bis II angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

35

In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl

oder Ethyl, weiterhin Propyl, Isopropyl, ferner auch Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

5 R¹ ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch R³ und/oder R⁴ substituierter aromatischer carbocyclischer oder heterocyclischer Rest. Dieser Rest kann ein oder mehrkernig sein und ist vorzugsweise ein- oder zweikernig, insbesondere aber einkernig. R¹ ist besonders bevorzugt unsubstituiert.
 10 Sofern R¹ einen carbocyclischen Rest bedeutet, ist dieser Rest vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

15 Sofern R¹ einen heterocyclischen Rest bedeutet, kommt vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl in Frage. Ebenfalls können Metallocene wie z.B. Ferrrocene, insbesondere Acetylferrocen verwendet werden.

35 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Als heterocyclischer Rest kann also z. B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-

furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-

5 Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl verwendet werden.

20 Die genannten heterocyclischen Reste können zusätzlich durch R³ und/oder R⁴ substituiert sein.

R¹ bedeutet insbesondere bevorzugt Phenyl oder 2-Thienyl.

25 R² bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl, insbesondere aber Methyl.

R³ und R⁴ bedeuten unabhängig voneinander bevorzugt H, Methyl, insbesondere H.

30 Aryloxy bedeutet vorzugsweise z.B. Phenoxy, o-, m- oder p-Tolyloxy, o-, m- oder p-Hydroxyphenoxy, o-, m- oder p-Methoxyphenoxy, o-, m- oder p-Fluorophenoxy.

35 Aryl bedeutet vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfach, wobei die Verbindung der Formel II vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, Alkohol, Ether, gesättigte oder aromatische halogenierte oder halogenfreie Kohlenwasserstoffe oder deren Mischungen, gelöst oder suspendiert wird.

5 Durch Zugabe einer starken Säure wie z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure wird die Mischung stark angesäuert. Wahlweise kann die Lösung oder Suspension der Verbindungen der Formel II auch mit einem entsprechenden Säureadditionssalz des Alkylamins der Formel R^2NH_2 versetzt werden.

10 Anschließend wird der pH-Wert der Lösung mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel R^2NH_2 auf ca. pH 2-7,5, vorzugsweise pH 4 – 7, insbesondere pH 5,2 bis 6,8 erhöht und das Reaktionsgemisch weitere 1 bis 24 h, vorzugsweise 5 – 10 h auf 0° bis 200°C, vorzugsweise auf 10°C-100°C und insbesondere auf 30°C– 90°C erwärmt, wodurch die

15 Verbindungen der Formel I oder deren Salze erhalten werden.

Insbesondere ist ein Eintopfverfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin zunächst nach bekannten Verfahren, insbesondere nach F. F. Blicke, J. H. Burckhalter, J. Am. Chem. Soc.

20 1942, 64, 451-454, die Verbindung der Formel II hergestellt wird. Hierbei setzt man vorzugsweise eine Mischung einer Formaldehyd-Quelle, wie z.B. Paraformaldehyd oder Trioxan, mit einem entsprechenden Alkylammoniumsalz der Formel R^2NH_2*HX , worin HX für eine starke Säure, wie z.B. Halogenwasserstoff, insbesondere Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure steht, mit einem Keton der Formel III und einem Überschuss an starker Säure, wie z.B. Chlorwasserstoff, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, Alkohol oder deren Mischungen, um. Die Reaktionszeit dieser Umsetzung liegt je nach den angewendeten Bedingungen in der Regel zwischen einigen Stunden und 14 Tagen, die

25 Reaktionstemperatur zwischen 0°C und 200°C, normalerweise zwischen 10°C und 130°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 100°C und insbesondere zwischen 30°C und 90°C. Die Verbindungen der Formel II fallen in der Regel nach der Reaktion aus dem Reaktionsgemisch als Feststoff aus.

30 35 Anschließend wird der pH-Wert der bis dahin stark sauren, die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung ohne weitere

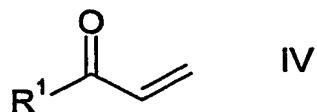
Isolierung dieser Verbindung mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel R²NH₂ auf ca. pH 2-7,5, vorzugsweise pH 5 - 6 erhöht und das Reaktionsgemisch weitere 1 bis 24 h, vorzugsweise 5 – 10 h auf 0° bis 5 200°C, vorzugsweise auf 10°C- 100°C und insbesondere auf 30°C– 90°C erwärmt, wodurch die Verbindungen der Formel I erhalten werden. Bei hohen Temperaturen wird vorzugsweise unter erhöhtem Druck, vorzugsweise zwischen 1 und 50 bar, insbesondere zwischen 2 und 10 bar gearbeitet.

10

Als Formaldehyd-Quelle eignet sich insbesondere Trioxan.

15

Ein möglicher Reaktionsmechanismus wird im folgenden beschrieben:
Durch die thermische Behandlung wird zunächst die Verbindung II in das Vinylketon der Formel IV



20

und das gewünschte Hydrochlorid der Verbindung der Formel I konvertiert.
Aufgrund der Anwesenheit von Methylamin erfolgt gleichzeitig „in situ“ die Konvertierung des Vinylketons der Formel IV in die Verbindung der Formel I, welche erneut wieder in das gewünschte Hydrochlorid der Verbindung der Formel I und das Vinylketon der Formel IV abreagiert.

25

Auf diese Art und Weise reagiert die Verbindung der Formel II annähernd vollständig zum gewünschten Produkt der Formel I ab, welches nach erneuten Ansäuern des Reaktionsgemisches mit z.B. konz. Salzsäure bequem isoliert werden kann.

30

Als Säuren eignen sich für das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere anorganische Säuren, vorzugsweise nicht-oxidierende anorganische Säuren.

35

Im folgenden werden bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens genannt:

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel R^2NH_2 auf ca. pH 2-7,5 eingestellt wird.

5

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I bei 0°- 130°C erfolgt.

10

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I bei 0°- 200°C, vorzugsweise unter erhöhtem Druck insbesondere von 2 bis 50 bar erfolgt.

15

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst die Verbindung der Formel II durch Umsetzung einer Mischung einer Formaldehyd-Quelle mit einem entsprechenden Alkylammoniumsalz und einem Keton der Formel III in Gegenwart einer starken Säure gewinnt und die so erhaltenen

20

Verbindungen der Formel II ohne weitere Isolierung zur Herstellung der Verbindungen der Formel I einsetzt.

25

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der stark sauren, die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung ohne weitere Isolierung der Verbindung der Formel II mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel R^2NH_2 auf ca. pH 2-7,5 erhöht wird und die Mischung anschließend erwärmt wird.

30

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel, daß die die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung nach Zusatz eines entsprechenden Alkylamins auf 10°C bis 100°C erwärmt wird.

35

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich besonders zur Herstellung der Ketone 3-Methylamino-1-phenyl-1-propanon oder 3-Methylamino-1-(2-

thienyl)-1-propanon, die sich vorteilhaft zu den Wirkstoffen Duloxetine, Fluoxetine, Tomoxetine und LY227942 weiterverarbeiten lassen.

Die Verbindungen der Formel II und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel II sind zum Teil bekannt; die nicht bekannten Verbindungen können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme), gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfinsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln. Entsprechende Arzneimittel sind beispielsweise in Synlett, 689-690, 1991 genannt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel.

Beispiel 1:

Eine Mischung aus 49 g Trioxan, 111 g Methylammoniumchlorid, 162,2 g Acetylthiophen und 12 g 37%-iger Salzsäure in 176 ml Ethanol und 44 ml
5 Wasser wird 17 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 17,6 g
Methylaminlösung (40%-ig in Wasser) zugegeben und 7 h auf 65 - 84 °C
erwärm. Dann lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur
abkühlen, gibt 23,7 g 37%-ige Salzsäure hinzu und kühl auf unter 0°C ab.
Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und
10 anschließend getrocknet, wodurch das gewünschte Keton erhalten wird.

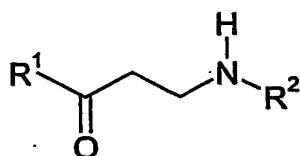
Beispiel 2:

Eine Mischung aus 45,2 g Trioxan, 102,3 g Methylammoniumchlorid, 127,3
g Acetylthiophen und 10 ml 37%-iger Salzsäure in 242 ml Ethanol und
15 61ml Wasser wird 19 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 400
ml Ethanol verdünnt, 19,9 g Methylaminlösung (40%-ig in Wasser)
zugegeben und 7 h erneut zum Rückfluss erwärmt. Dann lässt man das
Reaktionsgemisch zunächst auf Raumtemperatur abkühlen und kühl 48 h
lang auf -15 °C ab. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit 90 g
20 Ethanol gewaschen und anschließend 17 h bei 45 °C i. Vak. getrocknet.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Monoalkylaminoketonen der Formel I

5



I

worin

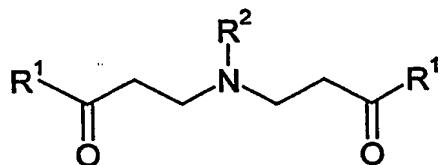
10 R^1 einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R^3 und/oder R^4 substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rest,

15 R^2 Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

20 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder $COOR^2$, F, Cl, Br, OH, CN, NO_2 , $N(R^2)_2$ oder $NHCOR^2$

bedeuten, durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II

20



II

worin

25 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in Gegenwart eines Alkylamins der Formel R^2NH_2 worin R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin R^1 Phenyl oder 2-Thienyl bedeutet.

30

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin R^2 Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl bedeutet.

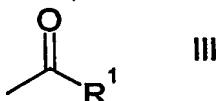
35

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den

Verbindungen der Formel I mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel R^2NH_2 auf ca. pH 2-7,5 eingestellt wird.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I bei 0°- 200°C erfolgt.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst die Verbindung der Formel II durch Umsetzung einer Mischung einer Formaldehyd-Quelle mit einem entsprechenden Alkylammoniumsalz und einem Keton der Formel III



worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist, in Gegenwart einer starken Säure gewinnt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel II ohne weitere Isolierung zur Herstellung der Verbindungen der Formel I einsetzt.

20

25

30

35

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der stark sauren, die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung ohne weitere Isolierung dieser Verbindung mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel R^2NH_2 auf ca. pH 2-7,5 erhöht wird und die Mischung anschließend erwärmt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung nach Zusatz eines entsprechenden Alkylamins auf 0°C bis 200°C erwärmt wird.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 3-Methylamino-1-phenyl-1-propanon oder 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch
gekennzeichnet, daß ein Säureadditionssalz der Verbindung der
Formel II eingesetzt wird, und ein Säureadditionssalz der Verbindung
der Formel I erhalten wird.

5

10

15

20

25

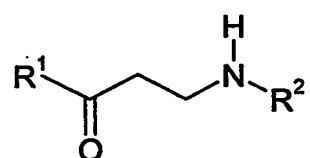
30

35

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von
Monoalkylaminoketonen der Formel I

5



I

10

worin R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen aufweisen.

15

20

5

30

35